

М.В. Сизова, В.К. Сургуч

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

Учреждение РАМН НИИ Глазных Болезней РАМН, г. Москва

В данной статье представлен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященный современным представлениям о роли системных нарушений в развитии диабетического макулярного отека и о целесообразности проведения не только специфического офтальмологического, но и комплексного лечения диабетического макулярного отека.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, диабетическая ретинопатия, сахарный диабет, гипергликемия, дислипидемия, реологические нарушения, лазерная коагуляция, плазмаферез.

M.V. Sizova, V.K. Surguch

THE MODERN WAY TO COMPLEX TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA

The article deals with analytical review of national and foreign literature devoted to modern presentation about the role of systematic damages in the development of diabetic macular edema and significance of introduction not only specific ophthalmologic but also complex treatment of diabetic macular edema.

Key words: diabetic macular edema, diabetic retinopathy, diabetes mellitus, hyperglycemia, reological disturbances, laser coagulation, plasmapheresis.

Актуальность и эпидемиология. Диабетический макулярный отек (ДМО) является самой частой причиной снижения зрения при диабетической ретинопатии (ДР) [3, 15]. ДМО редко приводит к полной слепоте, но такие пациенты часто утрачивают способность выполнять зрительную работу на близком расстоянии, что значительно снижает качество жизни и социальную адаптацию. По результатам крупномасштабных эпидемиологических исследований, проводимых в начале 90-х годов, частота развития ДМО зависит от типа сахарного диабета (СД), длительности его существования и стадии ДР. По данным Висконсинского эпидемиологического исследования в США ежегодно выявляется 75000 больных, имеющих ДМО [14]. У пациентов СД 1 типа при давности заболевания до 5 лет ДМО практически не встречается, тогда как при существовании СД 20 лет и более она достигает 29%. При длительности СД 2 типа до 5 лет ДМО диагностируется у 3% пациентов, при длительности 20 лет и более – у 28%. Большинство исследователей отмечают увеличение частоты ДМО с утяжелением ДР [6, 13]. На начальных стадиях непролиферативной ДР ДМО встречается лишь в 3% случаях, при развитой стадии непролиферативной ДР – достигает 38%, а при наличии пролиферативных изменений – достигает 71% [12].

Специфическое лечение ДМО. Специфическое офтальмологическое лечение ДМО, как правило, требуется при возникновении состояний снижающих зрение или угрожающих снижением зрения. При этом имеются достаточно четко определенные показания для того или иного метода лечения. В то же время, нередко практикуемые неспецифические методы лечения (так называемая консервативная терапия, например парабульбарные инъекции, назначение вазоактивных препаратов или различных добавок) лишены убедительных доказательств эффективности и не могут быть рекомендованы к применению. Основными методами специфического лечения ДМО на сегодняшний день являются лазерная коагуляция сетчатки, хирургические вмешательства на стекловидном теле и сетчатке (витрэктомия) и введение в полость стекловидного тела препаратов, направленных на уменьшение отека.

Лазерная коагуляция сетчатки была предложена в 70-е годы XX века и на сегодняшний день является стандартным и наиболее широко используемым методом лечения при ДР. В отношении ДМО доказательная база для этого метода лечения была заложена широкомасштабным (включало 3711 пациентов) многоцентровым исследованием Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), проводившемся в США с 1985 по 1989 годы. Исследование показало, что при определенных критериях ДМО лазерная коагуляция в макулярной области позволяет значительно сократить частоту снижения зрения (с 32% до 16%, при наблюдении в течение 5-и лет), а у части пациентов позволяет существенно улучшить зрение [10]. В клинической практике лазерная коагуляция в макулярной области остается методом первого выбора для лечения ДМО. Ограничением метода является низкая эффективность при выраженном отеке со значительным утолщением сетчатки при диффузном

ДМО [4], а также при кистозном макулярном отеке. В таких ситуациях в последнее время все большее применение находит введение уменьшающих отек препаратов в полость глаза. Такой способ доставки лекарственных средств обусловлен наличием гемато-офтальмического барьера, препятствующего свободному поступлению препарата из кровотока в глаз. Другим преимуществом является возможность использовать минимальные дозы препаратов, что позволяет уменьшить системную абсорбцию и побочные эффекты, а также возможность продлить эффект одной инъекции. В настоящее время при ДМО используются две группы препаратов: кортикостероиды и специфические ингибиторы ангиогенеза (анти-VEGF препараты). Триамцинолон ацетонид уменьшает патологическую проницаемость сосудов и был предложен для лечения ДМО, устойчивого к лазерной коагуляции. По данным Martidis с соавторами, введение триамцинолона в стекловидное тело позволило добиться уменьшения отека в среднем на 55% через 1 месяц и на 38% через 6 месяцев с одновременным улучшением зрения почти у половины пациентов [20]. Недостатками этого метода лечения являются недолговечность эффекта одной инъекции (в среднем от 3 до 6 месяцев), а также возможность развития осложнений, таких как вторичная глаукома и катаракта. Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) представлены на сегодняшний день тремя препаратами: бевацизумаб, ранибизумаб и пегаптаниб. VEGF играет значительную роль в патогенезе ДМО: он не только является основным ангиогенным фактором, стимулирующим неоваскуляризацию сетчатки при пролиферативной ДР, но значительно увеличивает проницаемость сосудов, способствуя формированию макулярного отека. Введение ингибиторов VEGF было предложено для лечения ДМО, а также пролиферативной ДР, устойчивой к панретинальной лазерной коагуляции. Как и для триамцинолона, для анти-VEGF препаратов характерно постепенное ослабление эффекта по мере вымывания препарата из глаза, что обуславливает потребность в повторных инъекциях. Однако, в отличие от кортикостероидов, антиангиогенные препараты не приводят к повышению внутриглазного давления и развитию катаракты. В настоящее время проводятся масштабные клинические испытания, призванные определить возможности этого метода лечения.

В последнее время в лечении ДМО большое внимание уделяется задней витреэктомии с последующим удалением задней гиалоидной мембраны. Показанием к операции является ДМО, резистентный к лазерному лечению, с утолщением задней гиалоидной мембраны, а так же при явных признаках тракции со стороны стекловидного тела. В некоторых случаях витреоретинальная хирургия является единственной возможностью сохранить зрение, несмотря на техническую сложность и существенный риск серьезных осложнений.

К сожалению, существующий на сегодняшний день арсенал специфических методов лечения ДМО не всегда позволяет достичь желаемого эффекта, что сопровождается дальнейшим ухудшением зрения. Отчасти это может быть обусловлено недостаточной компенсацией основного заболевания и связанных с ним метаболических нарушений. Ведь используемые методики лечения направлены лишь на устранение тех проявлений, которые служат непосредственной причиной нарушения зрения, а коррекции метаболических и гемодинамических нарушений, играющих ведущую роль в патогенезе СД, не происходит.

Роль системных нарушений в развитии и прогрессировании ДМО и основные принципы их коррекции. Тип и длительность СД являются немодифицируемыми параметрами, однако существует ряд контролируемых показателей, от значения которых зависит не только скорость развития и прогрессирования ДМО, но и эффективность проводимого лечения. К ним относятся: уровень гипергликемии, артериальная гипертензия, дислипидемия, реологические нарушения. Их немаловажная роль в развитии и прогрессировании ДР и ДМО была доказана как в нескольких крупных рандомизированных, так и множеством нерандомизированных исследований. Так исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) показало, что тщательный контроль гликемии и артериального давления снижают риск развития и прогрессирования ретинопатии, причем имеется линейная зависимость между тяжестью ретинопатии, средним уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и средним артериальным давлением у пациента [21]. Уменьшение HbA1c на 1% сопровождается снижением риска неблагоприятного течения ретинопатии на 31%, а уменьшение артериального давления на 10 мм рт. ст. на 11% снижает вероятность кровоизлияния в стекловидное тело и лазерной коагуляции по поводу ДР. Чем раньше начата тщательная коррекция гликемии и артериального давления, тем больше шансов сохранить зрение.

В другом широкомасштабном исследовании DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) было показано, что при хорошей компенсации СД (поддержание HbA1c около 7%) вероятность прогрессирования ДР при наблюдении через 6,5 лет снижается на 76% (с 33,2% до 10,7%), а риск развития пролиферативной стадии этого заболевания уменьшается с 6,8% до 2,5%, а частота ДМО снижается в 2 раза (с 7,7% до 3,9%) [24].

Суммируя данные небольших исследований и клинических наблюдений можно сказать, что неблагоприятными в отношении ДР являются длительная гликемия выше 12 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин больше 7% (риск прогрессирования ДР особенно возрастает при величине HbA1c >8,7%), резкие колебания уровня сахара крови, а также частые эпизоды гипогликемии (ниже 3,3 ммоль/л). В целом, интенсивный контроль гипергликемии снижает риск развития ретинопатии приблизительно на 30% [23]. Известно, что при агрессивном снижении уровня глюкозы может наблюдаться временное ухудшение ДР, однако в долгосрочной перспективе положительное влияние интенсивного контроля гликемии значительно компенсирует это побочное явление.

Артериальная гипертензия является фактором риска прогрессирования ДР и ДМО (результаты UKPDS) и, возможно, влияет также на эффективность лечения, в частности, лазерного. Например, Ю.А. Иванишко и соавторы отмечают торпидное течение ДМО у пациентов с некомпенсированным артериальным давлением [1],

а по данным А.С. Измайлова и соавторов регресс ДМО наблюдается у 86% пациентов без артериальной гипертензии и у 60% при повышенном артериальном давлении [2].

Еще одним системным нарушением, влияющим на течение ДР и ДМО, является дислипидемия. Преобладающим нарушением липидного обмена у пациентов с СД 2 типа является гипертриглицеридемия, обусловленная повышением уровнем липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), хиломикронов, а также повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), апо-В и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (менее 1 ммоль/л). Вопрос взаимосвязи уровня липидов в крови и степени выраженности ДР изучается на протяжении 40 лет [11]. Многочисленные исследования подтверждают влияние липидного профиля на риск развития ДМО и выраженность липидной экссудации в центральной области сетчатки. Так, E. Zander и соавторы выявили зависимость между частотой возникновения ДМО и уровнем общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) у пациентов с СД [25]. Повышение уровня ТГ, независимо от общего ХС, может напрямую способствовать формированию липидных экссудатов в макулярной области при ДМО [7].

Роль гиперлипидемии в развитии и прогрессировании ДМО была также подтверждена в исследовании ETDRS. Высокие исходные показатели общего ХС и ЛПНП повышают риск развития липидной экссудации в центральной области сетчатки приблизительно в 2 раза [8]. Пациенты с гиперхолестеринемией, либо гипертриглицеридемией имели более высокий риск развития ДМО в течение всего срока наблюдения. Дальнейший анализ результатов исследования показал, что высокий уровень ХС крови повышает риск снижения зрения, а так же снижает эффективность проводимого лечения на 50% по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень ХС. В.Г. Kremser и соавторы также показали более высокую эффективность лазерной коагуляции сетчатки в лечении ДМО у пациентов с высоким уровнем ЛПВП и нормальным содержанием общего ХС [16].

Гемодинамические и реологические нарушения представляются немаловажным звеном в развитии осложнений СД, в том числе ДР. В ряде исследований обнаружена связь между повышением вязкости крови и ДР. Повышение вязкости (приблизительно на 20%, D.G. Cogan и соавторы [9]), характерное для СД у пациентов с ДР выражено еще в большей степени. Например, О.Р. Kulshrestha и соавторы показали, что у больных СД без ретинопатии вязкость крови выше на 17,7% по сравнению с нормой, а у пациентов с уже имеющимися проявлениями ДР вязкость увеличена на 37,6% [17]. Аналогичные результаты приводят G.D. Lowe GD и M. Peduzzi и соавторы [18, 22]. Более высокий уровень вязкости, обусловленный вязкостью плазмы и уровнем фибриногена, был также обнаружен у пациентов с пролиферативной формой ДР [19]. В. Bertram и соавторы на большом контингенте пациентов показали, что повышенная вязкость крови и склеивание эритроцитов обусловлены в основном высоким уровнем фибриногена у пациентов с диабетом ($4,1 \pm 1,2$ г/л по сравнению с $3,2 \pm 0,6$ г/л в норме) [5]. Гипервязкость приводит к нарушению нормальной микроциркуляции, способствуя экссудации и образованию кровоизлияний в сетчатке.

Лечение СД должно быть всесторонне патогенетически обосновано с учетом чрезвычайной гетерогенности и полиморфности изменений, происходящих при этом заболевании. Соблюдение рекомендаций по питанию может быть очень эффективным в снижении гликемии и липидемии, однако достижение необходимого результата с помощью одной лишь диеты, к сожалению, довольно редкое явление [26]. Поэтому, как правило, требуется применение медикаментозной терапии (сахароснижающие, гиполипидемические препараты). В случаях, когда лекарственная терапия недостаточно эффективна и/или не может быть применена (индивидуальная непереносимость, выраженные побочные эффекты), встает вопрос об использовании других способов коррекции метаболических нарушений.

Коррекция реологических, а также метаболических нарушений возможна с помощью экстракорпоральных методов лечения. Одним из методов экстракорпорального лечения является плазмаферез, принцип которого основан на удалении из кровяного русла плазмы вместе с высокомолекулярными соединениями (холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды, фибриноген и др.) с последующим восполнением объема замещающими растворами. В настоящее время испытываются возможности экстракорпоральных методов лечения при ДМО.

Заключение. Из всего вышесказанного очевидна важная роль, которую врач-терапевт или эндокринолог должен играть в лечении пациентов с ДР и ДМО. Интенсивная коррекция гипергликемии (с регулярным контролем HbA1c), нормализация артериального давления и коррекция дислипидемии – эти меры позволяют значительно снизить риск развития ДМО, а при уже имеющихся изменениях замедлить их прогрессирование.

Эффективное и успешное лечение ДМО возможно лишь при условии тесного взаимодействия эндокринолога/терапевта и офтальмолога. В задачи врача-терапевта входит коррекция системных и метаболических нарушений у пациента с СД, что позволяет предупредить или замедлить поражение органа зрения. Кроме того, врач общей практики должен своевременно и регулярно направлять пациента к офтальмологу для выявления ДМО и определения стадии ДР (даже при отсутствии жалоб на снижение зрения). В свою очередь офтальмолог должен интересоваться состоянием компенсации диабета (HbA1c) и другими системными факторами (артериальное давление, липидный профиль) и поддерживать контакт с терапевтом для выработки оптимальной тактики лечения. При появлении показаний для специфического лечения ДМО пациент должен направляться в специализированные медицинские учреждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванишко Ю.А. Можно ли избежать хирургического лечения при диабетической ангиоретинопатии // Сб. науч. статей «Современные технологии витреоретинальной патологии» – М., 2002. – С. 374-389.
2. Измайлов А.С., Балашевич Л.И. Классификация и лазерное лечение диабетической макулопатии // Сб. науч. статей I Всероссийского семинара «круглого стола» «Макула 2004» – Ростов-на-Дону, 2004. – С. 39-42.
3. Скоробогатова Е.С., Яковлева Л.В., Мельничек Г.А. Диабетическая ретинопатия. Причины слепоты и инвалидности // Сахарный диабет. – 2003. – № 2. – С. 34-36.
4. Bailey CC, Sparrow JM, Grey RH, Cheng H. The national diabetic retinopathy laser treatment audit III // Clinical outcomes. Eye. – 1999. – № 13. – P. 151-159.
5. Bertram B., Wolf S., Kaufhold F. [et al.]. Rheologic findings in patients with diabetic retinopathy // Fortschr. Ophthalmol. – 1991. – Vol. 88, № 4. – P. 321-325.
6. Bresnick G.H. Diabetic macular edema // Ophthalmology. – 1986. – Vol. 93, № 7. – P. 989-997.
7. Brown G.C., Ridley M., Haas D. [et al.]. Lipemic diabetic retinopathy // Ophthalmology. – 1984. – Vol. 91, № 12. – P. 1490-1495.
8. Chew E.Y., Klein M.L., Ferris F.L. 3rd [et al.]. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22 // Arch. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 114. – P. 1079-1084.
9. Cogan D.G., Merola L., Laibson P.R. Blood viscosity, serum hexosamine and diabetic retinopathy // Diabetes. – 1961. – Vol. 10. – P. 393-395.
10. Early treatment of diabetic retinopathy study Research Group. Focal Photocoagulation Treatment of Diabetic Macular Edema // Arch Ophthalmol. – 1995. – Vol. 113 – P. 1144-1155.
11. Esmann V., Lundbaek K., Madsen P.H. Types of exudates in diabetic retinopathy // Acta Medica Scandinavica. – 1963. – Vol. 174 – P. 375-384.
12. Javadzadeh A. The effect of posterior subtenon methylprednisolone acetate in the refractory diabetic macular edema: A prospective nonrandomized interventional case series // BMC Ophthalmol. – 2006. – Vol. 6. – P. 15-19.
13. Klein R., Moss S.E., Klein B.E., Devis M.D. [et al.]. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic rethinopathy // Ophthalmology. – 1984. – Vol. 9. – P. 1464-1474.
14. Klein R., Blein B.E., Moss S.E. The epidemiology of ocular problems in diabetes mellitus / in Feman SS, editor. Ocular problems in diabetes mellitus – Boston.: Blackwell Scientific Publications, 1991. – P. 1-51.
15. Klein R., Knudtson M.D., Lee K.E. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the 25-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes // Ophthalmology. – 2009. – Vol. 116. – P. 497-503.
16. Kremser B.G., Falk M., Kieselbach G.F. Influence of serum lipid fractions on the course of diabetic macular edema after photocoagulation // Ophthalmologica. – 1995. – Vol. 209. – P. 60-63.
17. Kulschrestha O.P., Mathur M. Plasma viscosity in diabetic retinopathy // Indian J. Ophthalmol. – 1983. – Vol. 31. – P. 543-544.
18. Lowe G.D., Lowe J.M., Drummond M.M. Blood viscosity in young male diabetics with and without retinopathy // Diabetologia. – 1980. – Vol. 18. – P. 359-363.
19. Lowe G.D., Ghafour I.M., Belch J.J. [et al.]. Increased blood viscosity in diabetic proliferative retinopathy // Diabetes Res. – 1986. – Vol. 3. – P. 67-70.
20. Martidis A, Duker J.S., Greenberg P.B. [et al.]. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema // Ophthalmology. – 2002. – Vol. 109. – P. 920-927.
21. Matthews D.R., Stratton I.M., Aldington S.J. UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69 // Arch. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 122. – P. 1631-1640.
22. Peduzzi M., Melli M., Fonda S. Comparative evaluation of blood viscosity in diabetic retinopathy // Int. Ophthalmol. – 1984. – Vol. 7. – P. 15-19.
23. Rodriguez-Fontal M., Kerrison J.B., Alfaro D.V. Metabolic control and diabetic retinopathy // Curr. Diabetes Rev. – 2009. – Vol. 5. – P. 3-7.
24. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 977-986.
25. Zander E., Herfurth S., Bohl B. Maculopathy in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2: associations with risk factors // Br. J. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 84. – P. 871-876.
26. Zimmet P. The burden of type 2 diabetes: are we doing enough? // Diabet. Metab. – 2003. – Vol. 29. – P. 609-618.

Сизова Мария Вадимовна, аспирант Учреждения РАМН НИИ глазных болезней РАМН., Россия, 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, Б, тел. (499) 248-01-25, e-mail: sizova.mariya@gmail.com

Сургуч Владимир Константинович, научный сотрудник отделения витреоретинальной и сосудистой патологии глаза Учреждения РАМН НИИ глазных болезней РАМН, Россия, 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А,Б, тел. (499) 248-01-25, e-mail:info@eyecademy.ru